

Araştırma / Original article**Buprenorfin/nalokson tedavisi gören opiyat bağımlısı hastalarda tedavinin erken döneminde uyku kalitesinin değerlendirilmesi**Hüseyin ŞİPKA,¹ Erdal VARDAR²**ÖZ**

Amaç: Opiyat bağımlılığı kronik, yineleyici ve biyopsikosozyal bir bozukluktur. Opiyat bağımlılarında uyku bozuklukları, uyku kalitesinde bozulma ve uyku yapısında farklılıklar görülebilmektedir. Buna ek olarak opiyat bağımlılarında depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluk eş tanısı sık görülmektedir. Psikiyatrik belirtiler ve eş tanı bu hastalarda uyku kalitesini bozmaktadır. Bu çalışmada opiyat bağımlılığı olan hastalarda tedavi öncesi, opiyattan arındırma ve opiyat parsiyel agonist idame tedavisi süresince uyku kalitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Araştırmaya DSM-5 ölçütlerine göre opiyat kullanım bozukluğu tanı ölçütlerini karşılayan, 28 günlük tedavi programını tamamlayan ve taburculuk sonrası birinci ayda AMATEM polikliniğine izleme kontrolüne gelen 29 hasta alınmıştır. Araştırma katılan tüm hastalara 1. gün, 28. gün ve 2. ayda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği uygulanmıştır. Hastaların hepsi buprenorfin/nalokson kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. **Sonuçlar:** Araştırmamızda 1. gün, 28. gün ve 2. ayda uyku kalitelerinin anlamlı olarak düzeldiği ve uykusuzluğun azaldığı; ayrıca 1. gün, 28. gün ve 2. ayda depresif ve anksiyete belirtilerinde zamana göre anlamlı bir düşüş olduğu bulunmuştur. **Tartışma:** Araştırmamızda opiyat bağımlılığı hastalarında uyku kalitesi, depresif ve anksiyete belirtilerinin tedavi öncesi ve opiyat parsiyel agonist tedavisinin erken dönemi süresince düzelme gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular opiyat bağımlılarında bağımlılık ile beraber, uykusuzluk gibi eşlik eden ruhsal belirtilerin de tedavi ile düzeldiğini göstermiştir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2018; 19(5):466-471)

Anahtar sözcükler: Opiyat bağımlılığı, uyku, depresyon, anksiyete, buprenorfin, nalokson

Evaluation of sleep quality of early buprenorphine/naloxone treatment in opioid addicted patients**ABSTRACT**

Objective: Opioid addiction is a chronic, relapsing and psychosocial disorder. In opioid addiction patients, studies show that sleep disorders, deteriorated quality of sleep and sleep architecture changes might be seen. In addition, comorbid psychiatric disorder and depression are frequently seen in opioid addicts. Comorbid psychiatric disorders and symptoms worsen of sleep quality in opioid addicts. This study aims to evaluate the quality of sleep during the periods of pre-treatment and in early opioid agonist maintenance treatment in the opioid addicts. **Methods:** The research included 29 patients in the Alcohol and Substance Addiction Treatment Unit of Trakya University Faculty of Medicine who have met diagnostic criteria for opioid addiction according to DSM-5, completed 28-day treatment, and admitted for control to Alcohol and Substance Addiction Treatment Unit after 1 month from discharge. The Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index are administered

* 11. Ulusal Alkol ve Madde Bağımlılığı Kongresi'nde (23-26 Kasım 2017, Antalya) sunulmuştur (Opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda uyku özelliklerinin arındırma ve izlem döneminde değerlendirilmesi).

¹ Uzm. Dr., Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Edirne

² Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Edirne

Yazışma adresi / Correspondence address:

Prof. Dr. Erdal VARDAR, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Balkan Yerleşkesi, 22030 Edirne

E-mail: erdalvardar@trakya.edu.tr

Geliş tarihi: 26.03.2018, **Kabul tarihi:** 22.04.2018, **doi:** 10.5455/apd.294903

to all the patients who participated to the study on the day 1, day 28, and in the month 2. All the patients were treated with buprenorphine and naloxone combination. **Results:** In our study, a time-dependent significant decrease from day 1 to month 2 was determined in the average scores of the Pittsburgh Sleep Quality Index, which evaluates the sleep quality. In addition, the Pittsburgh Sleep Quality Index average scores showed differences in all time periods. Our study also determined a time-dependent significant decrease in the average scores of the Hamilton Depression Rating Scale and the Hamilton Anxiety Rating Scale, which evaluates respectively the depressive symptoms and anxiety symptoms on the day 0, day 28 and day 60. **Discussion:** In our research, we evaluated the sleep quality and the symptoms of depression and anxiety of the patients diagnosed with opioid addiction in pre-treatment and early period of opioid agonist maintenance treatment, and showed that those symptoms were getting better with treatment. We think that these findings can guide further research, as they show that opioid treatment does not only serve for addiction treatment but also for the treatment of the symptoms accompanying the opioid addiction. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2018; 19(5):466-471)

Keywords: opioid addiction, sleep, depression, anxiety, buprenorphine, naloxone

GİRİŞ

Opiyat bağımlılığı (OB), dünyada birçok insanı etkileyen ve yaygınlığı giderek artan çağımızın ciddi sorunlarından birisidir. Edirne’de yapılan bir çalışmada lise ve üniversite öğrencilerinde eroïn kullanım yaygınlığı %0.2 olarak bulunmuştur.^{1,2} OB biyopsikososyal bir bozukluk olarak kabul edilir, kronik ve yineleyici bir klinik gidiş gösterdiği için tedavisi uzun süreli planlanarak yapılır. OB’nin tedavisi için arındırma ve ardından uzun dönem ilaç ve psikososyal girişimleri içeren izleme programları uygulanmaktadır. Buprenorfin, opiyat kullanım bozukluğunda arındırma ve izleme döneminde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Bu hastalarda eş tanı oranları da yüksektir. İlaç ve ruhsal-toplumsal tedavilere rağmen uyku bozuklukları, anksiyete ve depresif belirtiler bu hastalarda sık görülmektedir.^{3,4} Literatürde opiyat bağımlılarında psikiyatrik eş tanı yaygınlığı %20-70 arasında bildirilmiştir.^{5,6} Çalışmalarda opiyat bağımlılarında depresyon veya anksiyete bozukluğu eş tanısı olanların olmayanlara göre uyku kaliteleri daha kötü bulunmuştur.⁷

Endojen opiyatların peptid yapılı nörohormon vasopressin ile birlikte uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde, suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenen sirkadiyen ritm üzerinden etkili oldukları var sayılmıştır.⁸ Ağrı ve opiyatlar hipofiz bezinden vasopressin salınımını uyarırlar, vasopressin de beyin omurilik sıvısına endorfinlerin salınımına neden olur.⁹ Suprakiazmatik ve paraventriküler nükleuslarda vazopressin, kan düzeyi sirkadiyen olarak değişkenlik gösteren dinorfinle birlikte depolanır.¹⁰ Hem vazopressin, hem de endojen opiyatların suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenen günlük uyku-uyanıklık döngüsünü ayarlayan nörokimyasal düzeneğin parçası olmaları olasıdır. Ekzojen opiyatlar, endojen opiyatlarla aynı bölgelere bağlanarak opiyat reseptörlerinin aktivitesini etkilemektedir.⁸

OB’de, ilaç ve ruhsal-toplumsal tedavilere rağmen uyku bozuklukları sık görülmektedir.^{3,7,11} Kronik reçeteli opiyat kullanan hastaların %80.6’sının uyku kalitesinin kötü olduğu bulunmuştur.¹²

OB tedavisinde kullanılan metadon veya buprenorfin ile arındırma tedavisi yapılan hastaların uyku özelliklerinde bozulmalar ve farklılaşmalar olduğu, uyku latansının uzadığı ve uykunun fragmente olduğu saptanmıştır.¹³ Hayvan çalışmalarında buprenorfin ve opiyatların uykuyu düzenleyen beyin bölgelerinde adenosin düzeylerini etkileyerek uyanıklığı artırdığı, uykuya geçişi uzattığı, REM baskılanması ve uyanıklıkta artış olduğu bildirilmiştir.^{14,15} Dunn ve arkadaşları, metadon ve buprenorfin uzun dönem sürdürme tedavisi gören hastalarda uyku özelliklerini benzer olarak bulmuşlardır.⁴ Bu verilere göre akut ve kronik opiyat agonist/parsiyel agonist kullanımının uyku yapısına etkili olduğu öne sürülebilir.

Bu çalışmanın amacı, OB’li olan ve buprenorfin/nalokson sürdürme tedavi programına alınan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden sonraki iki aylık dönemde uyku kalitelerindeki değişimi araştırmaktır.

YÖNTEM

Örneklem ve işlem

Araştırmanın örneklemini Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı AMATEM Polikliniği’ne Mayıs 2015-Nisan 2016 tarihleri arasında başvurmuş olan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre opiyat kullanım bozukluğu tanısı konan, idrarda opiyat pozitif olarak saptanan ve AMATEM servisinde 28 günlük yatışı kabul eden hastalar oluşturmuştur. Araştırmada 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olma, uykuyu etkileyebilecek psikiyatrik (şizofreni, duygudurum bozuklukları ve anksiyete-

te bozukluğu) ve bedensel (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, hipertiroidizm, epilepsi ve kronik ağrı) hastalığa sahip olma ile zeka geriliği ve özgün gelişimsel kusur varlığı araştırılmadan dışlanma ölçütleri olarak belirlenmiştir. Araştırmaya 44 opiyat kullanım bozukluğu hastası alınmış, 11 hasta 28 günlük tedavi programını tamamlamadan tedaviyi bırakmış ve dört hasta taburculuk sonrası 1. ayda poliklinik kontrolüne gelmemiştir. Araştırma, 28 günlük tedavi programını tamamlamış ve taburculuk sonrası 1. ayda kontrole gelen 29 opiyat kullanım bozukluğu hastasından oluşmuştur. Hastaların değerlendirilmesi üç kez yapılmıştır. Birinci değerlendirme hastanın servise yatırıldığı birinci günde buprenorfin sürdürme tedavisine kabul edildiği gün, buprenorfin/nalokson indüksiyonundan önce yapıldı (T0); ikinci değerlendirme 28 günlük tedavinin son gününde çıkış öncesinde yapıldı (T1); üçüncü değerlendirme hastanın taburculuğundan bir ay sonra ayaktan poliklinikte yapıldı (T2).

Araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulu tarafından 29.04.2015 tarihinde TÜTF-BAEK 2015/86 protokol numarası ile onaylanmıştır.

Veri toplama araçları

Çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak sosyodemografik ve klinik özelliklere ilişkin bilgilerin kaydedilmesi amacıyla, yazarlarca hazırlanan Sosyodemografik Veri Formu kullanıldı. Hasta formu yaş, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, kimlerle yaşadığı, sigara içme durumu, alkol ve opiyat dışı madde kullanım sıklığı, opiyat kullanım süresi ve sıklığı, intihar girişiminin olup olmadığı, ailede alkol ve madde bağımlılığı olup olmadığı, madde ile ilişkili yasal sorun yaşayıp yaşamadığı ve tedavi sırasında kullanılan ilaçların dozları araştırılan soruları kapsamaktadır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): Hamilton tarafından geliştirilen ölçek, depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçmektedir. Toplam 17 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, ajitasyon, kilo kaybı ve iç görüyle ilişkili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları¹⁶ tarafından yapılmıştır.

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAD-Ö): Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını

belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Hem somatik, hem bilişsel anksiyete belirtilerini değerlendirir. On dört maddeden oluşan ölçekte, belirtilerin şiddetine göre her madde uygulayıcı tarafından 0-4 arasında puanlanmaktadır. Her maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Toplam puan 0-56 arasında değişmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları¹⁷ tarafından yapılmıştır.

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ): PUKİ, son bir aydaki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun şiddeti hakkında ayrıntılı bilgi sağlama-ya yarayan öz bildirim dayalı bir tarama ve değerlendirme ölçeğidir. PUKİ ile öznel uyku kalitesi, uykuya dalma süresi, uyku süresi, alınılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu olmak üzere yedi bileşene ait puanlar ve toplam uyku puanı değerlendirilir. Ayrıca ölçekte teste katılan yatak veya oda arkadaşının değerlendirmesini içeren beş soru da vardır; ancak bu beş soru puanlama yapılırken kullanılmamaktadır. Her bileşen 0-3 arasında puanlanmaktadır. Yedi bileşene ait puanların toplamı ise toplam PUKİ puanını vermektedir. Toplam PUKİ puanı 0-21 arasında bir değer alabilir. Yükselen puanlar bozulan uyku kalitesine işaret eder. Ayrıca, toplam puanı 5 puanın altında olanların uyku kalitesi 'iyi', 5 ve üzerinde olanların ise uyku kalitesi 'kötü' olarak değerlendirilir. Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları¹⁸ tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Pack Age for the Social Sciences) versiyon 20.0 (Lisans No. 10240642) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli verilerde ortalama, standart sapma ve değer aralığı, kesikli verilerde frekans ve yüzdelere kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının değerlendirmesi Shapiro Wilk Testi ile gerçekleştirildi. Hastaların T0, T1 ve T2 değerlerin değişimini değerlendirmede Friedman testi kullanıldı. Post-hoc karşılaştırmalar Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata puanı %5 olarak kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların tamamı erkek ve 29 hastanın yaş ortalaması 25.6±7.7 yıl (18-47 yaşları arası) olarak bulundu. Hastaların 18'i

(%62.1) ortaokul, 7'si (%24.1) lise mezunuydu. Hastaların 26'sı (%70) bekar, sekizi (%27.6) askerdi. Hastaların 28'i (%96.6) geçen ay içinde her gün opiyat kullanıyordu. Hastaların 14'ü (%48.3) haftada 2-6 gün opiyata ek olarak alkol ve/veya diğer maddeleri kullanıyordu. Hastaların 17'si (%58.6) madde ile ilişkili yasal sorun yaşamıştı. Hastalarda intihar girişim öyküsü, ailede alkol ve madde bağımlılığı öyküsü ile bedensel hastalık öyküsü yoktu.

Hastaların tümü AMATEM kliniğinde 28 günlük yatış süresince ve taburculuk sonrası opiyat parsiyel agonist ve opiyat antagonist kombinasyonu olan buprenorfin/nalokson ile semptomatik olarak sedatif antipsikotik (ketiyapin) ve/veya

sedatif antidepresan (mirtazapin) ilaç kullandılar. İlaç kullanım özellikleri değerlendirildiğinde hastaların buprenorfin dozu ortalaması 9.31 ± 2.79 mg/gün (4-16 mg/gün, en düşük-en yüksek) olarak bulundu. Sedatif ilaç kullanımını değerlendirildiğinde hastaların 22'si (%75.9) semptomatik olarak sadece sedatif antipsikotik kullanıyordu, beşi (%17.2) sadece sedatif antidepresan kullanıyordu ve ikisi (%6.9) hem sedatif antipsikotik, hem de sedatif antidepresan kullanıyordu.

Hastaların T0, T1 ve T2' deki HDD-Ö, HAD-Ö ve PUKİ toplam puanları arasında zamana göre istatistiksel açıdan anlamlı düşüş saptandı. Hastaların HDD-Ö, HAD-Ö ve PUKİ toplam puanları Tablo 1'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların tedavi sürecinde uyku, depresyon ve anksiyete ölçek puanlarının zamana göre karşılaştırılması

Ölçek	T0 Ort.±SS	T1 Ort.±SS	T2 Ort.±SS	χ^2	p
HDD-Ö puanları	5.79±2.24	1.83±1.94	1.21±1.34	51.08	<0.001*
HAD-Ö puanları	6.21±2.21	1.97±1.80	0.97±1.14	48.55	<0.001*
PUKİ puanları	13.10±2.51	5.24±1.55	3.90±1.20	53.41	<0.001*

*: *Friedman Test*,

PUKİ puanlarındaki düşüş hangi iki ölçüm arasındaki farktan kaynaklandığının belirlenmesi için (T0-T1), (T0-T2) ve (T1-T2) ikili karşılaştırmaları yapıldı. Bu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi sonrasında değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $z=-4.71$, $p<0.001$, $z=-4.71$, $p<0.001$, $z=-3.890$, $p<0.001$). Hastaların PUKİ toplam puanlarının tüm zamanlarda birbirinden farklı olduğu ve tedavi ile düşüş gösterdiği (hastaların uyku kalitelerinin düzeldiği) saptandı.

Hastalarda klinik olarak anksiyete ve depresyon ile ilişkili klinik bozukluk bulunmamakla birlikte, HDD-Ö ve HAD-Ö puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, opiyat kullanım bozukluğu olan hastalarda arındırma ve izleme döneminde uygulanan nalokson-buprenorfin tedavisi ile uyku kalitesi ve özelliklerinin düzeldiği, beraberinde anksiyete ve depresif belirtilerinin de azaldığı bulunmuştur.

Genel olarak opiyatların kullanımının REM uykusunu ve yavaş dalga uykusunu azaltarak,

uyanıklığı artırarak uykuyu önemli ölçüde bozduğu;^{8,19} eroin kullanımının, morfin ve metadon kullanımına göre REM uyku süresi ve teta dalgasına olumsuz etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Diğer yandan, eroin yoksunluğunun uyku bozuklukları ilişkili olduğu bilinmektedir. Howe ve arkadaşlarının²⁰ akut eroin yoksunluğunda sağlıklı gönüllüler ile uyku özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, halen REM uyku süresinde, toplam uyku süresinde, yavaş dalga uykusunda, evre 2 uyku süresinde azalma ile uyku latansı ve REM uyku latansında artmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Asaad ve arkadaşlarının²¹ çalışmasında, eroin yoksunluğun 3. haftasında da sağlıklı gönüllülere göre uyku latansında, evre 1 ve 2 uyku süresinde artma ile uyku kalitesinde azalma olduğu bildirilmiştir.

Buprenorfin sürdürme tedavisindeki hastalarda uyku özelliklerinin incelendiği araştırma azdır. Buprenorfin, metadon gibi μ reseptörlerine tam agonist ajanlarla karşılaştırıldığında uyku üzerine daha olumlu olan bir ajandır.²² Bir çalışmada buprenorfin ve metadonun uyku üzerine benzer etkilerinin olduğu, sadece metadon alan grubun gündüz uykululuk durumunun daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁴ Çalışmamızda tedavi öncesi ve

sonrasındaki ölçümlerde uyku kalitesinde zamanla anlamlı düzelme görülmüştür. Bizim sonuçlarımıza göre, eroin kullanılan döneme göre tedavinin erken döneminde buprenorfin ile uykuda düzelme olduğu görülmektedir.

Literatürde opiyat bağımlılarında psikiyatrik eş tanı yaygınlığı %20-70 arasında bildirilmiştir.^{5,6} Çalışmalarda opiyat bağımlılarında depresyon veya anksiyete bozukluğu eş tanısı olanların olmayanlara göre uyku kaliteleri daha kötü bulunmuştur.⁷ Bu nedenle, araştırmamızda anksiyete bozukluğu ve depresyon hastaları çalışmaya alınmamıştır. Bununla birlikte, opiyat bağımlılarında eşik altı depresyon ve anksiyete belirtileri de görülebilmektedir.²³ Çeşitli çalışmalarda eşik altı anksiyete ve depresif belirtilerin de uyku kalitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir.^{24,25} Bu nedenle hastalara tüm ölçümlerde HDD-Ö ve HAD-Ö eş zamanlı uygulanmıştır. Araştırmamızda HDD-Ö ve HAD-Ö puanlarında tedavi öncesi, buprenorfin/nalokson tedavisinin erken döneminde zamana göre değişim, azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Eşik altı anksiyete ve depresif belirtilerdeki zamanla azalma, uyku kalitesindeki artış üzerine etkili olabilecek diğer bir etken olabilir.

Araştırmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Uyku kalitesi ölçeklerle değerlendirilmiş, polisomnografi gibi nesnel ölçümler uygulanamamıştır. Örneklem sayısının az olması ve sadece erkek hastaların değerlendirilmiş olması sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca ara-

tırmamızda buprenorfin/naloksonun yanında sedatif etkili antipsikotik olan ketiyapin ve/veya sedatif etkili antidepresan olan mirtazapin semptomatik olarak kullanılmıştır. Araştırmalarda ketiyapinin aşermeye, uyku sorunlarına, anksiyete ve depresif belirtilere olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.²⁶⁻²⁸ Bu nedenle çalışmamızda hastalara ek olarak verilen ketiyapin ve/veya mirtazapinin uyku üzerine olumlu etkisinin olması olasıdır. Tedavinin başından itibaren aynı dozda sedatif ajan verilmesi T1 ve T2'deki uyku kalitelerindeki farkın sadece sedatif ajanla ilgili olmadığını göstermektedir.

Sonuç

Araştırmamızda AMATEM kliniğimizde opiyat kullanım bozukluğu hastalarına rutin olarak uygulanan buprenorfin/nalokson kombinasyonu ve semptomatik tedavilerin uyku kalitesinde, anksiyete ve depresif belirtilerde düzelme sağladığı saptanmıştır. Literatürde opiyat kullanım bozukluklarında akut zehirlenme, yoksunluk, sürdürme ve uzun süreli opiyattan uzak kalma dönemlerinde uyku özelliklerini öznel ve nesnel ölçümlerle araştıran birçok araştırma olmakla birlikte, tedavi öncesi dönem ile birlikte erken opiyat sürdürme dönemleri boyunca zamana göre değerlendirilerek izlendiği az sayıda çalışma vardır. Bu araştırmanın opiyat bağımlılarında uygulanan buprenorfin/nalokson kombinasyonunun uyku kalitesi, anksiyete ve depresif belirtiler üzerine etkilerinin zamana göre değişimi olumlu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Sonmez MB, Cakir D, Cinar RK, Gorgulu Y, Vardar E. Substance use and parent characteristics among high school students: Edirne sample in Turkey. *J Child Adolesc Subst Abuse* 2016; 25:260-267.
2. Görgülü Y, Çakir D, Sönmez MB, Köse Çinar R, Vardar ME. Alcohol and psychoactive substance use among university students in Edirne and related parameters. *Archives of Neuropsychiatry* 2016; 53:163-168.
3. Beswick T, Best D, Rees S, Bearn J, Gossop M, Strang J. Major disruptions of sleep during treatment of the opiate withdrawal syndrome: differences between methadone and lofexidine detoxification treatments. *Addict Biol* 2003; 8:49-57.
4. Dunn KE, Finan PH, Tompkins DA, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addic Behav* 2018; 76:8-14.
5. Rounsaville BJ, Weissman MM, Christoph KC, Wilber C, Kleber H. Diagnosis and symptoms of depression in opioid addicts: Course and relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:151-156.
6. Brienza RS, Stein MD, Chen MH, Gogineni A, Sobota M, Maksad J, et al. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18:331-337.
7. Stein MD, Herman DS, Bishop S, Lassar JA, Weinstock M, Anthony J, et al. Sleep disturbances among methadone maintained patients. *J Subst Abuse Treat* 2004; 26:175-180.
8. Wang D, Teichtahl H. Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2007; 11:35-46.
9. Weitzman RE, Fisher DA, Minick S, Ling N, Guillemin R. Beta-Endorphin secretion of arginine vasopressin in vivo. *Endocrinology* 1977; 101:1643-1646.

10. Przewłocki R, Lasón W, Konecka AM, Gramsch C, Herz A, Reid LD. The opioid peptide dynorphin, circadian rhythms, and starvation. *Science* 1983; 219(4580):71-73.
11. Lewis SA, Oswald I, Ewans JI, Akindele MO, Tompsett SL. Heroin and human sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1970; 28:374-381.
12. Hartwell EE, Pfeifer JG, McCauley JL, Moran-Santa Maria M, Back SE. Sleep disturbances and pain among individuals with prescription opioid dependence. *Addict Behav* 2014; 39:1537-1542.
13. Pjrek E, Frey R, Naderi-Heiden A, Strnad A, Kowarik A, Kasper S, et al. Actigraphic measurements in opioid detoxification with methadone or buprenorphine. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32:75-82.
14. Gauthier EA, Guzik SE, Brummett CM, Baghdoyan HA, Lydic R. Buprenorphine disrupts sleep and decreases adenosine concentrations in sleep-regulating brain regions of Sprague Dawley rat. *Anesthesiol* 2011; 115:743-753.
15. Cronin A, Keifer JC, Baghdoyan HA, Lydic R. Opioid inhibition of rapid eye movement sleep by a specific mu receptor agonist. *Br J Anaesth* 1995; 74:188-192.
16. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N. Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinik kullanımı. *3P Derg* 1996; 4:251-259.
17. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, derecelendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyat Derg* 1998; 9:114-117.
18. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyat Derg* 1996; 2:107-115.
19. Kay D, Pickworth W, Neidert GL. Morphine-like insomnia from heroin in nondependent human addicts. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11:159-169.
20. Howe RC, Hegge FW, Phillips JL. Acute heroin abstinence in man: Changes in behavior and sleep. *Drug Alcohol Depend* 1980; 5:341-356.
21. Asaad TA, Ghanem MH, Abdel Samee AM, El-habiby MM. Sleep profile in patients with chronic opioid abuse: A polysomnographic evaluation in an Egyptian sample. *Addict Disord Their Treat* 2011; 10:21-28.
22. Kahan M, Srivastava A, Ordean A, Buprenorphine: new treatment of opioid addiction in primary care. *Can Fam Physician* 2011; 57:281-289.
23. Kosten TA, Bianchi MS, Kosten TR. The predictive validity of the dependence syndrome in opiate abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18:145-156.
24. Wetherell JL, Roux H Le, Margaret G. DSM-IV criteria for generalized anxiety disorder in older adults: Distinguishing the worried from the well. *Psychology and Aging* 2003; 18:622-627.
25. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *Affective Disord* 1997; 45:5-18.
26. Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, Rueda J, Daley DC, Douaihy AB. Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *Clin Psychiatry* 2005; 66:1285-1288.
27. Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29:452-457.
28. Croissant B, Klein O, Gehrlein L, Kniest A, Hermann D, Diehl K. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. *Eur Psychiatry* 2006; 21:570-573.